

A7

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-298738  
 (43)Date of publication of application : 25.10.1994

(51)Int.CI. C07D231/38  
 A23L 1/29  
 C07D405/04  
 C07D409/04  
 // A61K 7/00  
 A61K 31/415

(21)Application number : 05-113665

(71)Applicant : YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 15.04.1993

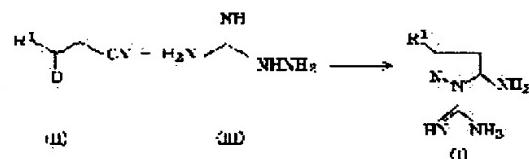
(72)Inventor : NIIGATA KUNIHIRO  
 MARUYAMA TATSUYA  
 SHIKAMA HISATAKA  
 TAKASU TOSHIYUKI  
 UMEDA MASAKO  
 HIRASAKI EIKO

## (54) 5-AMINOPYRAZOLE DERIVATIVE

## (57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a new 5-aminopyrazole derivative or its salt, having inhibiting activity against the Maillard reaction and useful for preventing and/or treating various diabetic complications and diseases due to aging.

CONSTITUTION: The compound is expressed by formula I [R1 is 3C alkyl, (lower alkyl-substituted)thienyl or furyl, lower alkyl or lower alkenyl substituted with phenyl or phenyl expressed by formula II [R2 to R4 are H, halogen, amino, nitro, (halogenated) alkyl or lower alkoxy], with the proviso that either of R3 and R4 is other than H when R2 is H or Br] or its salt, e.g. 5-amino-3-(1,1-dimethylethyl)-1H-pyrazole-1-carboxamidine hydrochloride. This compound expressed by formula I is obtained by carrying out the cyclizing reaction of an acetonitrile compound expressed by formula III with aminoguanidine salts expressed by formula IV.



\* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

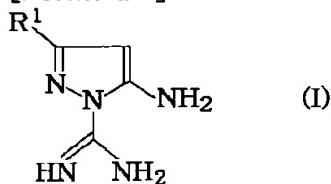
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

**CLAIMS**

[Claim(s)]

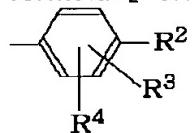
[Claim 1] General formula (I)

[Formula 1]



(The sign in a formula shows the following meanings.)

R1 : The low-grade alkyl group which is replaced by the three or more-carbon number low-grade alkyl group and the low-grade alkyl group, or was replaced by the non-replaced thiaryl group or the furil machine, and the phenyl group, a low-grade ARUKENIRU machine, or lower formula. [Formula 2]



(— R2, R3, or R4 : — the same or the phenyl group shown by low-grade alkyl group or lower alkoxy group) which it differs, and is a hydrogen atom, a halogen atom, an amino group, or a nitro group, or may be replaced by the halogen atom, however R2 the case where they are a hydrogen atom or a bromine atom — R3 And R4 either — bases other than a hydrogen atom — meaning — the 5-amino pyrazol derivative shown or its salt

[Translation done.]

\* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

**DETAILED DESCRIPTION**

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] this invention has the Maillard prevention activity and relates to a 5-amino pyrazol derivative useful for the prevention and/or medical treatment of a disease by various diabetic complications and aging, or its salt.

[0002] In recent years, a close-up of the denaturation of the protein by the glucose is greatly taken as one of the development-of-symptoms factors of diabetic complications, and it is considered to originate in the Maillard reaction produced in the living body. The amino group of protein saccharifies in non-enzyme by the glucose (glycosylation), an AMADORI transition product is formed as an initial glycosylation product, glycosylation advances further, it constructs a bridge and denaturalizes, brown is presented and its protein is [ a Maillard reaction is refractory and ] the reaction of a series considered to result in an advance glycosylation end product (AGE:Advanced GlycationEnd Products) with the difficult decomposition by the protease. or [ that advance of the non-enzyme-glycosylation by this reaction or especially generation of AGE protein has a hyperglycemia state and a slow metabolic rate ] -- or the protein part which is not metabolized -- remarkable -- denaturation, depression, and abnormalities of proteins, such as a diabetic's various protein parts, for example, hemoglobin, a serum albumin, the collagen and elastin of a connective tissue, a myelin, and an eyeball lens crystalline It brings and it is thought that it is one of the causes of \*\*\*\*\* about the complication of diabetes, such as a retinopathy, a nephropathy, a cardiovascular system obstacle, neuropathy, and cataract. Moreover, the Maillard reaction in the living body is considered to be one of the mechanisms of aging, and it is guessed that it is that to which the disorder by aging relates closely. Therefore, it is thought very effective in disorders, such as various diabetic complications and a senile disorder, to check a Maillard reaction and to suppress sthenia and AGE generation of non-enzyme-glycosylation, and the development research of the compound which has Maillard-reaction prevention activity conventionally is tried.

[0003] Conventionally, various things are reported as a compound which has Maillard-reaction prevention activity. For example, an aminoguanidine, alpha-hydrazino histidine, and the lysines and such mixture given in JP,62-142114,A reported for the first time as the Maillard-reaction inhibitor concerned are mentioned. These medicines suppose that it is what checks secondary glycosylation, as a result can suppress protein bridge formation and AGE generation by reacting with the carbonyl portion of the AMADORI transition product which is an initial glycosylation product, and blocking this portion.

[0004]

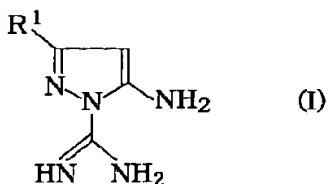
[Problem(s) to be Solved by the Invention] As a result of inventing various Maillard-reaction prevention activity compounds, with the conventional compound, this invention persons find out having the effect excellent in the new 5-amino pyrazole which differs in the chemical structure, or its salt, and came to complete this invention.

[0005]

[Means for Solving the Problem] That is, this invention is the following general formula (I).

[0006]

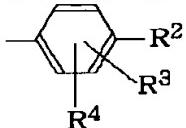
[Formula 3]



[0007] (The sign in a formula shows the following meanings.)

R1 : The low-grade alkyl group which is replaced by the three or more-carbon number low-grade alkyl group and the low-grade alkyl group, or was replaced by the non-replaced thieryl group or the furil machine, and the phenyl group, a low-grade ARUKENIRU machine, or lower formula. [0008]

[Formula 4]



[0009] (—R— two —R— three — or —R— four — : — the same — or — differing — a hydrogen atom — a halogen — an atom — the amino group — or — a nitro group — it is — or — or — a halogen — an atom — replacing — having — \*\*\* — low-grade — an alkyl group — or — a lower alkoxy group — however — R— two — a hydrogen atom — or — a bromine — an atom — it is — a case — R— three — and —

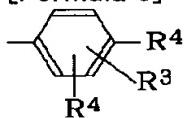
[0010] Hereafter, it explains to a detail per this invention compound. In the definition of the general formula of this specification, unless it refuses especially, as for the term "low-grade" Becoming, a carbon number means 1, six straight chains, or the chain of the letter of branching. As a "low-grade alkyl group", a methyl group, an ethyl group, a propyl group, an isopropyl machine, a butyl, an isobutyl machine, a sec-butyl, a tert-butyl, a pentyl machine, an isopentyl machine, a neopentyl machine, a tert-pentyl machine, 1-methyl butyl, 2-methyl butyl, 1, 2-dimethyl propyl group, a hexyl machine, an iso hexyl machine, etc. are specifically mentioned.

[0011] As a "low-grade alkenyl machine", a carbon number is 2 or six alkenyl machines, and a vinyl group, an allyl group, 1-propenyl machine, a butenyl group, a pentenyl machine, a hexenyl machine, etc. are specifically mentioned. As a "lower alkoxy group", a methoxy machine, an ethoxy basis, a propoxy group, an isopropoxy group, a butoxy machine, an iso butoxy machine, a sec-butoxy machine, a tert-butoxy machine, a pentyloxy (amyloxy) machine, an isopentyloxy machine, a tert-pentyloxy machine, a neopentyl oxy-basis, 2-methyl propoxy group, 1, 2-dimethyl propoxy group, 1-ethyl propoxy group, a hexyloxy machine, etc. are mentioned.

[0012] As "a three or more-carbon number low-grade alkyl group" in R1, 3 or six alkyl groups are desirable, and are specifically a propyl group, a butyl, a pentyl machine, a hexyl machine, etc., and carbon numbers are a propyl group, a butyl, and a pentyl machine suitably. As "the thieryl group replaced by the low-grade alkyl group, or a furil machine", it is the thieryl group or furil machine replaced by the one above-mentioned low-grade alkyl group, and they are specifically 2-methyl thieryl group, 2-ethyl thieryl group, 2-propyl thieryl group, 2-methyl furil machine, 2-ethyl furil machine, 2-propyl furil machine, etc. As "the low-grade alkyl group replaced by the phenyl group, or a low-grade ARUKENIRU machine", it is the above-mentioned low-grade alkyl group or low-grade ARUKENIRU machine replaced by one phenyl group, and they are specifically a benzyl, a phenethyl machine, 3-phenylpropyl machine, 2-phenyl ethenyl machine, 3-phenyl allyl group, a 3-phenyl-1-propenyl machine, etc.

Lower formula. [0013]

[Formula 5]



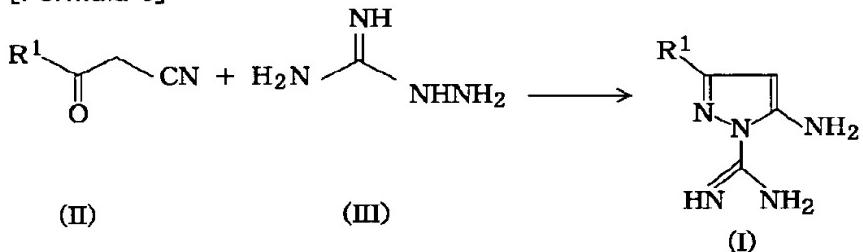
[0014] The inside R2 of the phenyl group come out of and shown, and R3 Or R4 As a "halogen atom" which can be set, a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, etc. are mentioned. As "the low-grade alkyl group replaced by the halogen atom, or a lower alkoxy group", it is the above-mentioned low-grade alkyl group or above-mentioned lower alkoxy group replaced by the above-mentioned halogen atom, and they are specifically a monochloro methyl group, a monochrome fluoro methyl group, a trifluoromethyl machine, a truffe RUORO ethyl group, a monochloro methoxy machine, a monochrome fluoro methoxy machine, a truffe RUORO methoxy machine, etc.

[0015] this invention compound (I) can form an acid and a salt. As this acid, an acid addition salt with organic acids, such as an acid addition salt with mineral acids, such as a hydrochloric acid, a hydrobromic acid, a hydroiodic acid, a sulfuric acid, a nitric acid, and a phosphoric acid, a formic acid, an acetic acid, a propionic acid, butanoic acid, oxalic acid, a malonic acid, a succinic acid, a maleic acid, a fumaric acid, a lactic acid, a malic acid, a tartaric acid, carbonic acid, glutamic acid, and an aspartic acid, is mentioned. Moreover, this invention compound (I) may be isolated as matter of a hydrate, solvates, such as ethanol, or a crystal polymorphism, and these invention is also included in this invention.

(Manufacturing method) this invention compound can be manufactured with the application of various synthesis methods. The typical manufacturing method is illustrated below.

The 1st process. [0016]

[Formula 6]



[0017] (R1 shows the aforementioned meaning among a formula.) By the acetonitrile compound shown by the general formula (II), and aminoguanidine salts (III), this invention compound (I) performs ring closure, and is manufactured. This ring closure is performed under heating or heating reflux among a solvent in an acetonitrile compound (II) and the aminoguanidine salts (III) of the amount of reaction correspondences. As the aforementioned solvent, a methanol, ethanol, THF and DMF, or an acetic acid is mentioned. A hydrochloride, a bromate salt, or a nitrate is mentioned as an acid addition salt of an aminoguanidine.

[0018] The 2nd process (reduction)

Inside R1 of this invention compound The compound which is the low-grade alkyl group replaced by the phenyl group or R2, R3, and R4 The compound whose either is an amino group is R1. The compound which is the low-grade ARUKENIRU machine replaced by the phenyl group or R2, R3, and R4 Either performs the reduction reaction of the compound which is a nitro group, and is manufactured. In the case of the low-grade alkyl group replaced by the phenyl group, by catalytic hydrogenation, it is carried out to the bottom of an ordinary pressure or pressurization in solvents usually used, such as a methanol, ethanol, and ethyl acetate, under existence of noble metal catalysts, such as palladium carbon and a platinum oxide, that this reduction reaction should just follow a conventional method. moreover, the case of the amino group — metals, such as iron, zinc, and tin, — using — warming under ordinary temperature in a solvent, such as hydrochloric-acid, acetic-acid, ammonium chloride's, etc. existence sewage or an acetic acid, — it is carried out downward

[0019]

[Effect of the Invention] this invention compound (I) or its salt has Maillard-reaction prevention activity, and is useful for the prevention and/or medical treatment of arteriosclerosis, joint sclerosis, etc. which are considered that cardiovascular system obstacles, such as various diabetic complications, for example, \*\*\*\*\*, \*\*\*\*, coronary-arteries nature heart diseases and deletion diseases of the circulatory, and a cerebral blood

vessel obstacle, diabetes nature neurosis, the cataract, and the Maillard reaction are involving. Moreover, prevention of the atheroma nature arteriosclerosis and senile cataract which are considered to cause by aging of protein, or cancer, and/or the usefulness as a therapeutic drug are also expected. Furthermore, since it is possible to prevent protein bridge formation of a collagen, an elastin, etc., it can also consider as cosmetics or a skin medicine for external application. It is common knowledge that the Maillard reaction relates to degradation of the protein of not only in the living body but ingesta or a taste object and amino acid, and the medicine of this invention can be used only as functional foods for the aforementioned medicine and the cosmetics purpose further again also as a Maillard-reaction prevention medicine of the ingesta containing protein or amino acid, or a taste object.

[0019] (The pharmacology effect) The Maillard-reaction prevention activity of this invention is checked by the following experiment methods, and has the outstanding effect.

After having dissolved the Maillard-reaction prevention activity test experiment method lysozyme and the ribose in the 0.1M sodium phosphate buffer solution (pH 7.4) containing sodium-azide 3mM so that it might become the concentration of 6mg [ ml ] /and 100mM(s), respectively, and carrying out incubation for seven days at 37 degrees C, the constant rate was taken out and electrophoresis was performed using SDS-PAGE. The fixed quantity of the amount of generation of a dimer and a trimer was carried out with the densitometer after dyeing by Coomassie Brilliant Blue R -250 0.04% after electrophoresis. It added so that it might be set to 1mM, 3mM, 10mM, or 30mM(s) in front of an incubation, and the compound of this invention investigated the depressor effect to the dimer and trimer generation in each concentration, and calculated IC50 value.

[0020] (Tablet-ized matter) The medicine constituent which contains one sort, such as a compound shown by the general formula (I), or the salt permitted pharmaceutically, a hydrate permitted pharmaceutically, or two sorts or more as an active principle Usually, using the support and the excipient for a tablet which are used, and other additives, it is prepared by a tablet, powder, a fine-grain agent, a granule, a capsule, a round-head agent, liquid medicine, an injection agent, a \*\* agent, ointment, the pasting agent, etc., and a medicine is prescribed for the patient taking- orally-wise or parenterally. although the amount of clinical medication to the man of this invention compound is suitably determined in consideration of a patient's symptom, weight, age, sex, etc. which are applied -- usually -- an adult -- per day, in taking orally, it is 10-200mg preferably, and 0.1-500mg is 1 time about this -- it is -- a medicine is prescribed for the patient in several steps Since the dose is changed on condition that various, an amount fewer than the above-mentioned dose range may be enough as it.

[0021] A tablet, powder, a granule, etc. are used as a solid-state constituent for the internal use by this invention. In such a solid-state constituent, one or the active substance beyond it is mixed with at least one inactive diluent, for example, a lactose, a mannitol, grape sugar, hydroxypropylcellulose, a microcrystal cellulose, starch, a polyvinyl pyrrolidone, and magnesium aluminometasilicate. The constituent may contain a solubilizing agent like additives other than an inactive diluent, for example, lubricant like a magnesium stearate and disintegrator like a calcium carboxymethyl cellulose, a stabilizing agent like a lactose, glutamic acid, or an aspartic acid according to a conventional method. You may carry out the coat of a tablet or the pilule as occasion demands with the film of stomach solubility, such as cane sugar, gelatin, hydroxypropylcellulose, and hydroxypropyl-methylcellulose phthalate, or the enteric nature matter.

[0022] The liquid constituent for internal use contains the inactive diluent generally used, for example, a purified water, and ethanol including the opacifier permitted in medicine, a solution agent, the suspension, the syrup, the elixir, etc. This constituent may contain solubilization or a solubilizing agent, a wetting agent, an adjuvant like the suspension, a sweetening agent, a flavor agent, an aromatic, and antiseptics in addition to an inactive diluent. As injection for parenteral administration, a sterile water or non-water solution agent, the suspension, and an opacifier are included. As a water solution agent and a suspension agent, distilled water for injection agents and a physiological saline are contained, for example. As the solution agent of non-water solubility, and a suspension agent, there are a propylene glycol, a polyethylene

glycol, vegetable oil like olive oil, alcohols like ethanol, a polysorbate 80 (tradename), etc., for example. Such a constituent may also contain an additive still like an isotonizing agent, antiseptics, a wetting agent, an emulsifier, a dispersant, a stabilizing agent (for example, lactose), solubilization, or a solubilizing agent. These are made sterile by the combination or irradiation of filtration and a germicide which lets for example, a bacteria hold filter pass. These manufacture a sterile solid-state constituent again, and they can also use it for sterile water or the sterile solvent for injection before use, dissolving. In addition, when preparing the Maillard-reaction prevention compound of this invention as cosmetics or a skin medicine for external application, it blends so that 0.05–10 weight section content of this invention compound (I) and its salt may be carried out to the whole tablet. Cosmetics and a skin medicine for external application can be prepared by the conventional method using a general cosmetics basis or an external application basis. Moreover, the Maillard-reaction prevention compound of this invention can also be prepared as ingesta, a taste object, functional foods, etc. by the conventional method.

[0023]

[Example] Hereafter, although an example explains this invention to a detail further, this invention is not limited to these examples.

The heating reflux of the solution of example 1 pivaloyl acetonitrile 1.26g, methanol of 1.37g of aminoguanidine hydrochlorides 15ml, and 15ml of acetic acids was carried out for 5 hours. After it distilled off the solvent under reduced pressure and the silica gel chromatography (eluate; chloroform : methanol = 5:1) refined the obtained residue, it recrystallized from the ethanol-ether and 0.74g of 5-amino-3-(1 and 1-dimethyl ethyl)-1H-pyrazole-1-KARUBOKI thermie gin hydrochlorides was obtained.

[0024] physicochemical — a character — a nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6, TMS internal standard)

5.59 (1H, s) delta:1.22 (9H, s), 8.79 (4H, br)

The following examples 2 or the compound of 18 was obtained like the example 1.

[0025] example 25-amino-3-(2-phenyl ethenyl)-1H-pyrazole-1-KARUBOKI thermie gin hydrochloride raw material compound: — a cinnamoyl acetonitrile — physicochemical — a character — a nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6, TMS internal standard) delta:5.99 (1H, s) and 6.87– 7.68 (7H, m) and 9.01 (4H, br)

[0026] example 35-amino-3-(2-thienyl)-1H-pyrazole-1-KARUBOKI thermie gin hydrochloride raw material compound: — 2-CHIENOIRU acetonitrile — physicochemical — a character — a nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6, TMS internal standard) delta:5.98 (1H, s), 7.09–7.19 (1H, m), and 7.54– 7.66 (2H, m) and 8.95 (4H, br)

[0027] example 45-amino-3-(2-furil)-1H-pyrazole-1-KARUBOKI thermie gin hydrochloride raw material compound: — a 2-furoyl acetonitrile — physicochemical — a character — a nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6, TMS internal standard)

7.81 (1H, d, J= 1Hz) delta:5.92 (1H, s), 6.60–6.65 (1H, m), 6.94–6.98 (1H, m), 9.21 (4H, br)

[0028] example 55-amino-3-(2-methyl-3-furil)-1H-pyrazole-1-KARUBOKI thermie gin hydrochloride raw material compound: (2-methyl-3-furoyl) — an acetonitrile — physicochemical — a character — a nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6, TMS internal standard)

delta:2.52 (3H, s), 5.85 (1H, s), 6.75 (1H, d, J= 2Hz), 7.57 (1H, d, J= 2Hz), 9.02 (4H, br)

[0029] example 65-amino-3-(4-methylphenyl)-1H-pyrazole-1-KARUBOKI thermie gin hydrochloride raw material compound: (4-methyl benzoyl) — an acetonitrile — physicochemical — a character — a nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6, TMS internal standard)

delta:2.35 (3H, s), 6.07 (1H, s), 7.27 (2H, d, J= 8Hz), 7.77 (2H, d, J= 8Hz), 8.88 (4H, br)

[0030] example 75-amino-3-(3-trifluoromethyl phenyl)-1H-pyrazole-1-KARUBOKI thermie gin hydrochloride raw material compound: (3-trifluoromethyl benzoyl) — an acetonitrile — physicochemical — a character — a nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6, TMS internal standard)

delta:6.23 (1H, s), 7.61–7.77 (2H, m), and 8.13– 8.26 (2H, m) and 9.17 (4H, br)

[0031] example 85-amino-3-(4-trifluoromethyl phenyl)-1H-pyrazole-1-KARUBOKI thermie  
gin hydrochloride raw material compound: (4-trifluoromethyl benzoyl) -- an acetonitrile --  
physicochemical -- a character -- a nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6, TMS  
internal standard)

delta:6.18 (2H, s), 6.44 (2H, br), 7.83 (2H, d, J= 8.5Hz), 8.10 (2H, d, J= 8.5Hz), 9.29 (4H, brs)

[0032] example 95-amino-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole-1-KARUBOKI thermie  
gin hydrochloride raw material compound: (4-methoxy benzoyl) -- an acetonitrile --  
physicochemical -- a character -- a nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6, TMS  
internal standard)

delta:3.80 (3H, s), 6.04 (1H, s), 7.01 (2H, d, J= 9Hz), 7.81 (2H, d, J= 9Hz), 9.02 (4H, br)

[0033] example 105-amino-3-(4-trifluoro RUORO methoxyphenyl)-1H-pyrazole-1-KARUBOKI  
thermie gin hydrochloride raw material compound: (4-trifluoro RUORO methoxy benzoyl) -- an  
acetonitrile -- physicochemical -- a character -- a nuclear-magnetic-resonance spectrum  
(DMSO-d6, TMS internal standard)

delta:6.13 (1H, s), 6.43 (2H, brs), 7.46 (2H, d, J= 8Hz), 8.01 (2H, d, J= 8Hz), 9.27 (4H, br)

[0034] example 115-amino-3-(4-fluoro phenyl)-1H-pyrazole-1-KARUBOKI thermie  
gin hydrochloride raw material compound: (4-fluoro benzoyl) -- an acetonitrile --  
physicochemical -- a character -- a nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6, TMS  
internal standard)

delta:6.09 (1H, s), 7.20-7.40 (2H, m), and 7.85- 8.02 (2H, m) and 9.05 (4H, br)

[0035] example 125-amino-3-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazole-1-KARUBOKI thermie  
gin hydrochloride raw material compound: (3-chloro benzoyl) -- an acetonitrile --  
physicochemical -- a character -- a nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6, TMS  
internal standard)

delta: -- 6.16 (1H, s), 6.42 (2H, br), 7.49-7.52 (2H, m), 7.82-7.84 (1H, m), and 7.99 (1H, s) and  
9.25 (4H, br)

[0036] example 135-amino-3-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-1-KARUBOKI thermie  
gin hydrochloride raw material compound: (4-chloro benzoyl) -- an acetonitrile --  
physicochemical -- a character -- a nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6, TMS  
internal standard)

delta:6.11 (1H, s), 7.53 (2H, d, J= 8.5Hz), 7.91 (2H, d, J= 8.5Hz), 9.21 (4H, br)

[0037] example 145-amino-3-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazole-1-KARUBOKI thermie  
gin hydrochloride raw material compound: (4-nitrobenzoyl) -- an acetonitrile -- physicochemical  
-- a character -- a nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6, TMS internal  
standard)

delta:6.22 (1H, s), 8.15 (2H, d, J= 8.5Hz), 8.32 (2H, d, J= 8.5Hz), 9.31 (4H, br)

[0038] example 155-amino-3-(3, 4-dimethoxy phenyl)-1H-pyrazole-1-KARUBOKI thermie  
gin hydrochloride raw material compound: (3, 4-dimethoxybenzoyl) -- an acetonitrile --  
physicochemical -- a character -- a nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6, TMS  
internal standard)

delta:3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.08 (1H, s), 7.02 (1H, d, J= 8Hz), 7.39 (1H, d, J= 8Hz), 7.48 (1H,  
s), 9.07 (4H, br)

[0039] example 165-amino-3-(3, 4, 5-trimethoxyphenyl)-1H-pyrazole-1-KARUBOKI thermie  
gin hydrochloride raw material compound: (3, 4, 5-trimethoxybenzoyl) -- an acetonitrile --  
physicochemical -- a character -- a nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6, TMS  
internal standard)

delta:3.68 (3H, s), 3.83 (6H, s), 6.31 (1H, s), 7.22 (2H, s), 7.98 (4H, br)

[0040] example 175-amino-3-(3-methylphenyl)-1H-pyrazole-1-KARUBOKI thermie  
gin hydrochloride raw material compound: (3-methyl benzoyl) -- an acetonitrile --  
physicochemical -- a character -- a nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6.) The  
TMS internal standard delta:2.37 (3H, s), 6.08 (1H, s) and 7.24 (1H, d, J= 7.3Hz), 7.33-7.36 (1H,  
m), 7.66 (1H, d, J= 7.8Hz), 7.71 (1H, s), 9.18 (4H, br)

[0041] example 185-amino-3-propyl-1H-pyrazole-1-KARUBOKI thermie  
gin hydrochloride raw material compound: -- a butanoyl acetonitrile -- physicochemical -- a character -- a

nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6, TMS internal standard)

delta:0.91 (3H, t, J= 7.3Hz), 1.54–1.63 (2H, m), 2.43 (2H, t, J= 7.5Hz), 5.54 (1H, s), 6.15 (2H, brs), 8.98 (4H, brs)

[0042] 0.1g of 10% palladium–carbon was added to the methanol 40ml solution of 0.6g of example 195–amino–3–(2–phenyl ethenyl)–1H–pyrazole–1–KARUBOKI thermie gin hydrochlorides, and it agitated for 30 minutes under ordinary–pressure hydrogen atmosphere and the room temperature. After filtering reaction mixture and removing insoluble matter, reduced pressure distilling off of the solvent was carried out. The obtained residue was recrystallized from the ethanol–ether and 0.38g of 5–amino–3–(2–phenylethyl)–1H–pyrazole–1–KARUBOKI thermie gin hydrochlorides was obtained.

physicochemical — a character — a nuclear–magnetic–resonance spectrum (DMSO-d6, TMS internal standard)

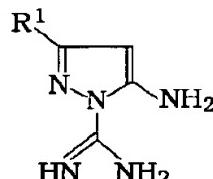
delta:2.64–3.04 (4H, m), 5.55 (1H, s), and 7.09–7.39 (5H, m) and 8.88 (4H, br) [0043] The 10% palladium–carbon of the amount of catalysts was added to the methanol 40ml solution of 0.24g of example 205–amino–3–(4–nitrophenyl)–1H–pyrazole–1–KARUBOKI thermie gin hydrochlorides, and it agitated for 30 minutes under ordinary–pressure hydrogen atmosphere and the room temperature. After filtering reaction mixture and removing insoluble matter, 0.5ml of 4–N hydrochloric–acid–dioxane solutions was added. Reduced pressure distilling off of the solvent was carried out, the obtained residue was recrystallized from the ethanol–ether, and 0.16g of 5–amino–3–(4–aminophenyl)–1H–pyrazole–1–KARUBOKI thermie gin 2 hydrochlorides was obtained.

physicochemical — a character — a nuclear–magnetic–resonance spectrum (DMSO-d6, TMS internal standard)

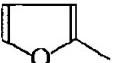
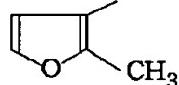
delta:6.06 (1H, s), 7.22 (2H, J= 8.5Hz), 7.85 (2H, d, J= 8.5Hz), 9.14 (4H, br)

[0044]

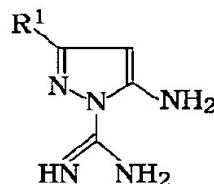
[Table 1]

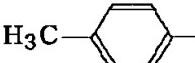
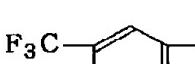
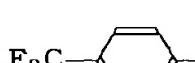
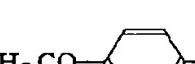


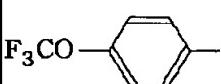
実施例番号	R¹	塩	理化学的性状
1	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C–	HCl	mp. 197~201 °C Anal. (C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> N <sub>5</sub> Cl · 0.1H <sub>2</sub> Oとして) C H N Cl 理論値(%) 43.78 7.44 31.91 16.15 実験値(%) 43.71 7.36 32.08 16.31 Mass (m/z) : 181 (M – HCl) <sup>+</sup>
2		HCl	mp. 209~210 °C Anal. (C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>5</sub> Clとして) C H N Cl 理論値(%) 54.65 5.35 26.56 13.44 実験値(%) 54.56 5.32 26.50 13.24 Mass (m/z) : 227 (M – HCl) <sup>+</sup>
3		HCl	mp. 179~182 °C Anal. (C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>5</sub> OC <sub>1</sub> S · 0.4H <sub>2</sub> Oとして) C H N Cl 理論値(%) 38.29 4.34 27.91 14.13 実験値(%) 38.60 4.12 27.65 14.24

			Mass (m/z) : 207 (M - HCl) <sup>+</sup>
4		HCl	mp. 187~190 °C Anal. (C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>5</sub> Clとして) C H N Cl 理論値(%) 42.21 4.43 30.76 15.57 実験値(%) 41.81 4.39 30.75 15.38
			Mass (m/z) : 191 (M - HCl) <sup>+</sup>
5		HCl	mp. 178~181 °C Anal. (C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>5</sub> OCl · 0.1H <sub>2</sub> Oとして) C H N Cl 理論値(%) 44.40 5.05 28.76 14.56 実験値(%) 44.44 5.01 28.51 14.26
			Mass (m/z) : 205 (M - HCl) <sup>+</sup>

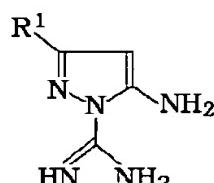
[0045]  
[Table 2]

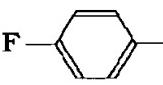
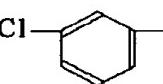
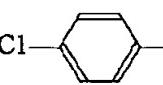
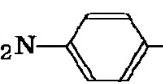
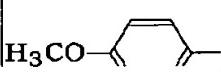


実施例番号	R <sup>1</sup>	塩	理化学的性状
6		HCl	mp. 178~181 °C Anal. (C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>5</sub> Cl · 0.2H <sub>2</sub> Oとして) C H N Cl 理論値(%) 51.75 5.68 27.43 13.89 実験値(%) 51.92 5.67 27.03 13.97 Mass (m/z) : 215 (M - HCl) <sup>+</sup>
7		HCl	mp. 209~212 °C Anal. (C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> F <sub>3</sub> Clとして) C H N Cl F 理論値(%) 43.22 3.63 22.91 11.60 18.64 実験値(%) 43.02 3.61 22.98 11.70 18.42 Mass (m/z) : 269 (M - HCl) <sup>+</sup>
8		HCl	mp. 189~192 °C Anal. (C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> F <sub>3</sub> Clとして) C H N Cl F 理論値(%) 43.22 3.63 22.91 11.60 18.64 実験値(%) 42.91 3.62 23.01 11.53 18.47 Mass (m/z) : 269 (M - HCl) <sup>+</sup>
9		HCl	mp. 184~187 °C Anal. (C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>5</sub> OClとして) C H N Cl 理論値(%) 49.35 5.27 26.16 13.24

			実験値(%) 49.16 5.35 25.97 13.23 Mass (m/z) : 231 (M - HCl) <sup>+</sup>
10		HCl	mp. 182~185 °C Anal. (C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> ClF <sub>3</sub> O · 0.4H <sub>2</sub> Oとして) C H N Cl 理論値(%) 40.17 3.62 21.29 10.78 実験値(%) 40.36 3.61 21.00 10.62 Mass (m/z) : 285 (M - HCl) <sup>+</sup>

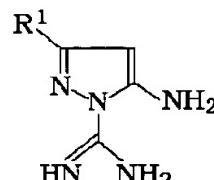
[0046]  
[Table 3]



実施例番号	R <sup>1</sup>	塩	理化学的性状
11		HCl	mp. 194~198 °C Anal. (C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> ClF · 0.2H <sub>2</sub> Oとして) C H N Cl F 理論値(%) 46.32 4.43 27.01 13.67 7.33 実験値(%) 46.11 4.31 27.09 13.55 7.25 Mass (m/z) : 219 (M - HCl) <sup>+</sup>
12		HCl	mp. 192~194 °C Anal. (C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> · 0.2C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> Oとして) C H N 理論値(%) 44.40 4.37 24.89 実験値(%) 44.07 4.36 24.55 Mass (m/z) : 235 (M - HCl) <sup>+</sup>
13		HCl	mp. 192~195 °C Mass (m/z) : 235 (M - HCl) <sup>+</sup>
14		HCl	mp. 205~207 °C Anal. (C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> Clとして) C H N Cl 理論値(%) 42.49 3.92 29.73 12.54 実験値(%) 42.26 3.81 29.84 12.50 Mass (m/z) : 246 (M - HCl) <sup>+</sup>
15		HCl	mp. 208~210 °C Anal. (C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> Clとして) C H N Cl

10		11~1	理論値(%) 48.41 5.42 23.52 11.91 実験値(%) 48.34 5.46 23.45 11.86 Mass (m/z) : 261 (M - HCl) <sup>+</sup>
----	--	------	---

[0047]  
 [Table 4]



実施例番号	R <sup>1</sup>	塩	理化学的性状
16		HCl	mp. 199~202 °C Mass (m/z) : 291 (M - HCl) <sup>+</sup>
17		HCl	mp. 192~194 °C Anal. (C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>Cl · 0.3C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>Oとして) C H N Cl 理論値(%) 52.47 6.00 26.37 13.35 実験値(%) 51.99 5.95 26.29 13.07 Mass (m/z) : 215 (M - HCl) <sup>+</sup>
18	CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-	HCl	mp. 166~167 °C Mass (m/z) : 167 (M - HCl) <sup>+</sup>
19		HCl	mp. 187~189 °C Anal. (C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>Cl · 0.2H<sub>2</sub>Oとして) C H N Cl 理論値(%) 53.51 6.14 26.00 13.16 実験値(%) 53.36 6.07 25.95 13.43 Mass (m/z) : 229 (M - HCl) <sup>+</sup>
20		2HCl	mp. 219~222 °C Anal. (C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub> · 0.2H<sub>2</sub>Oとして) C H N Cl 理論値(%) 41.03 4.96 28.71 24.22 実験値(%) 41.10 4.91 28.64 24.42 Mass (m/z) : 217 (MH - 2HCl) <sup>+</sup>

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12)公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-298738

(43)公開日 平成6年(1994)10月25日

(51) Int.CI. <sup>5</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C07D231/38				
A23L 1/29				
C07D405/04	231	7602-4C		
409/04	231	7602-4C		
// A61K 7/00	D	9051-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1 FD (全12頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平5-113665	(71)出願人 000006677 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
(22)出願日	平成5年(1993)4月15日	(72)発明者 新形 邦宏 埼玉県上尾市中分2丁目287
		(72)発明者 丸山 龍也 茨城県つくば市二の宮2-5-9 ルーミ 一筑波311号
		(72)発明者 四釜 久隆 東京都板橋区加賀2-3-1 加賀ガーデ ンハイツ420
		(74)代理人 弁理士 長井 省三 (外1名)

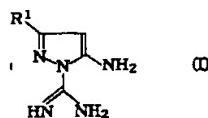
最終頁に続く

(54)【発明の名称】5-アミノピラゾール誘導体

(57)【要約】

【構成】一般式(I)

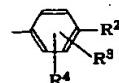
【化1】



(式中の記号は、以下の意味を示す。

R<sup>1</sup>:炭素数3以上の低級アルキル基、低級アルキル基で置換されているか又は未置換のチエニル基もしくはフリル基、フェニル基で置換された低級アルキル基もしくは低級アルケニル基、下式

【化2】



ロゲン原子で置換されているか又は未置換の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基)で示されるフェニル基但し、R<sup>1</sup>が水素原子もしくは臭素原子である場合、R<sup>1</sup>及びR<sup>1</sup>のいずれか一方は水素原子以外の基を意味する)で示される5-アミノピラゾール誘導体又はその塩。

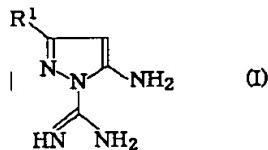
【効果】メイラード反応を阻害する作用を有し、各種糖尿病合併症、加齢による疾患の予防及び/又は治療に有用である。

(R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>又はR<sup>3</sup>:同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、又はニトロ基であるか、又はハ

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)

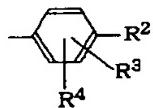
【化1】



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R<sup>1</sup> : 炭素数3以上の低級アルキル基、低級アルキル基で置換されているか又は未置換のチエニル基もしくはフリル基、フェニル基で置換された低級アルキル基もしくは低級アルケニル基、又は下式

【化2】



(R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>又はR<sup>3</sup> : 同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、アミノ基又はニトロ基であるか、又はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基)で示されるフェニル基但し、R<sup>1</sup>が水素原子もしくは臭素原子である場合、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>のいずれか一方は水素原子以外の基を意味する)で示される5-アミノピラゾール誘導体又はその塩。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、メイラード阻害活性を有し、各種糖尿病合併症、加齢による疾患の予防及び/又は治療に有用な5-アミノピラゾール誘導体又はその塩に関する。

【0002】近年、グルコースによる蛋白の変性が、糖尿病合併症の発症要因の一つとして大きくクローズアップされてきており、生体内で生ずるメイラード反応に起因するものと考えられている。メイラード反応は、蛋白のアミノ基がグルコースで非酵素的に糖化(グリコシル化)され、初期グリコシル化生成物としてアマドリ転移生成物が形成され、さらにグリコシル化が進行し蛋白が架橋し変性して、褐色を呈し難溶でプロテアーゼによる分解が困難な、進行グリコシル化最終生成物(AGE:Advanced GlycationEnd Products)に至ると考えられている一連の反応である。この反応による非酵素的グリコシル化の進行あるいはAGE蛋白の生成は、特に高血糖状態や代謝速度が遅いかあるいは代謝されない蛋白部位で著しく、糖尿病患者の種々の蛋白部位、例えばヘモグロビン、血清アルブミン、結合組織のコラーゲンやエラスタン、ミエリン、眼球レンズクリスタリンなどの蛋白の変性、機能低下や異常をもたらし、網膜症、腎症、心臓血

管系障害、神経障害や白内障などの糖尿病の合併症を惹き起こす原因の一つとなっていると考えられている。また、生体内メイラード反応は、老化の機序の一つと考えられており、加齢による疾患とも密接に関連するものと推測されている。従って、メイラード反応を阻害して非酵素的グリコシル化の亢進やAGE生成を抑制することは、糖尿病の各種合併症や老人性疾患などの疾患に極めて有効であると考えられており、従来よりメイラード反応阻害活性を有する化合物の開発研究が試みられている。

10

【0003】従来、メイラード反応阻害活性を有する化合物としては、種々のものが報告されている。例えば、当該メイラード反応阻害剤として初めて報告された特開昭62-142114号公報記載のアミノグアニジン、α-ヒドラジノヒスチジン、リシンやこれらの混合物が挙げられる。これらの薬剤は、初期グリコシル化産物であるアマドリ転移生成物のカルボニル部分と反応し、該部分をブロックすることにより、二次グリコシル化を阻害し、ひいては蛋白架橋、AGE生成を抑制できるもの

20

であるとしている。

【0004】

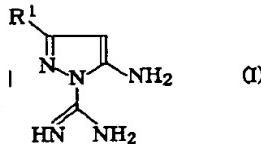
【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、メイラード反応阻害活性化合物を種々創製した結果、従来の化合物とは化学構造を異にする新規な5-アミノピラゾール又はその塩に優れた効果を有することを見い出し、本発明を完成させるに至った。

【0005】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は下記一般式(I)

30 【0006】

【化3】

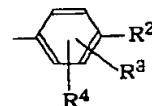


【0007】(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R<sup>1</sup> : 炭素数3以上の低級アルキル基、低級アルキル基で置換されているか又は未置換のチエニル基もしくはフリル基、フェニル基で置換された低級アルキル基もしくは低級アルケニル基、又は下式

40 【0008】

【化4】

50 【0009】(R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>又はR<sup>3</sup> : 同一又は異なって水

素原子、ハロゲン原子、アミノ基又はニトロ基であるか、又はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基  
但し、R'が水素原子もしくは臭素原子である場合、R'及びR'のいずれか一方は水素原子以外の基を意味する)で示される5-アミノピラゾール誘導体又はその塩である。

【0010】以下、本発明化合物につき詳細に説明する。本明細書の一般式の定義において、特に断わらない限り、「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分歧状の炭素鎖を意味する。「低級アルキル基」としては、具体的には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ベンチル基、イソベンチル基、ネオベンチル基、tert-ベンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。

【0011】「低級アルケニル基」としては炭素数が2乃至6個のアルケニル基であり、具体的にはビニル基、アリル基、1-ブロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等が挙げられる。「低級アルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、アロボキシ基、イソアロボキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ベンチルオキシ(アミルオキシ)基、イソベンチルオキシ基、tert-ベンチルオキシ基、ネオベンチルオキシ基、2-メチルアロボキシ基、1,2-ジメチルアロボキシ基、1-エチルアロボキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

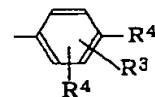
【0012】R'における「炭素数3以上の低級アルキル基」としては、炭素数が3乃至6個のアルキル基が好ましく、具体的には、プロピル基、ブチル基、ベンチル基、ヘキシル基等であり、好適には、プロピル基、ブチル基、ベンチル基である。「低級アルキル基で置換されたチエニル基もしくはフリル基」としては、上記低級アルキル基で1個置換されたチエニル基もしくはフリル基であり、具体的には2-メチルチエニル基、2-エチルチエニル基、2-アロビルチエニル基、2-メチルフリル基、2-エチルフリル基、2-アロビルフリル基等で

ある。「フェニル基で置換された低級アルキル基もしくは低級アルケニル基」としては、フェニル基で1個置換された上記低級アルキル基もしくは低級アルケニル基であり、具体的にはベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルエテニル基、3-フェニルアリル基、3-フェニル-1-アロビニル基等である。

下式

【0013】

10 【化5】



【0014】で示されるフェニル基中R'、R'又はR'における「ハロゲン原子」としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。「ハロゲン原子で置換された低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基」としては、上記ハロゲン原子で置換された前述の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基であり、具体的にはモノクロロメチル基、モノフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、モノクロロメトキシ基、モノフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等である。

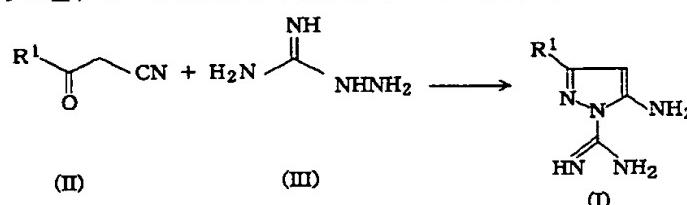
【0015】本発明化合物(I)は、酸と塩を形成することができる。かかる酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、アロビオン酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩が挙げられる。また本発明化合物(I)は、水和物や、エタノール等の溶媒和物や結晶多形の物質として単離される場合もあり、本発明にはこれらの発明も含まれる。

(製造法) 本発明化合物は種々の合成法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製造法を例示する。

第1製法

【0016】

40 【化6】



【0017】(式中、R'は前記の意味を示す。)本発明化合物(I)は、一般式(II)で示されるアセトニトリル化合物とアミノグアニジン塩類(III)とで環化反

応を行い製造される。本環化反応は、アセトニトリル化合物(II)とその反応対応量のアミノグアニジン塩類(III)とを溶媒中、加熱乃至加熱還流下で行われる。

前記溶媒としては、メタノール、エタノール、THF、DMF又は酢酸等が挙げられる。アミノグアニジンの酸付加塩としては、塩酸塩、臭酸塩又は硝酸塩等が挙げられる。

#### 【0018】第2製法(還元法)

本発明化合物中R<sup>1</sup>がフェニル基で置換された低級アルキル基である化合物もしくはR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>のいずれかがアミノ基である化合物は、R<sup>1</sup>がフェニル基で置換された低級アルケニル基である化合物もしくはR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>のいずれかがニトロ基である化合物の還元反応を行い製造される。本還元反応は、常法に従えばよく、フェニル基で置換された低級アルキル基の場合は、例えば接触水素化ではパラジウム炭素、酸化白金などの貴金属触媒の存在下、メタノール、エタノール、酢酸エチル等通常使用される溶媒中で常圧乃至加圧下に行われる。またアミノ基の場合は、鉄、亜鉛、スズ等の金属を用い、塩酸、酢酸、塩化アンモニウム等の存在下水又は酢酸等の溶媒中常温下乃至加温下に行われる。

#### 【0019】

【発明の効果】本発明化合物(I)又はその塩は、メイラード反応阻害活性を有し、種々の糖尿病合併症、例えば網膜症、腎症、冠動脈性心疾患や抹消循環障害や脳血管障害などの心臓血管系障害、糖尿病性神経症、白内障やメイラード反応が関与していると考えられている動脈硬化、関節硬化症などの予防及び/又は治療に有用である。また、蛋白の老化によって惹起すると考えられているアテローム性動脈硬化症、老人性白内障や癌の予防及び/又は治療薬としての有用性も期待される。さらに、コラーゲンやエラスタンなどの蛋白架橋を防ぐことが可能であるから、化粧品や皮膚外用剤とすることもできる。さらにまた、メイラード反応が生体内だけでなく、飲食物や嗜好物の蛋白やアミノ酸の劣化に関連していることは周知であり、本発明の薬剤は前記医薬、化粧品目的のための機能性食品としてだけでなく、蛋白やアミノ酸を含有する飲食物や嗜好物のメイラード反応阻害薬としても利用しうる。

【0019】(薬理効果)本発明のメイラード反応阻害活性は以下の実験方法によって確認され、優れた効果を有する。

#### メイラード反応阻害活性試験

##### 実験方法

リゾチームトリポースをアジ化ナトリウム3 mMを含む0.1Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH 7.4)にそれぞれ6 mg/ml及び100 mMの濃度となるように溶解し、37°Cで7日間インキュベーションした後、一定量を取り出しSDS-PAGEを用い、電気泳動を行なった。電気泳動後、0.04% Coomassie Brilliant Blue R-250で染色後、デンシトメーターにより二量体及び三量体の生成量を定量した。本発明の化合物はインキュベーション前に1 mM、3 mM、10 mM又は

30 mMとなるように添加し、それぞれの濃度における二量体及び三量体生成に対する抑制効果を調べて、IC<sub>50</sub>値を求めた。

【0020】(製剤化事項)一般式(I)で示される化合物又は製薬学的に許容されるその塩や製薬学的に許容される水和物などの1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年令や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当たり経口で0.1~500 mg、好ましくは10~200 mgであり、これを1回であるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少い量で十分な場合もある。

【0021】本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンアント、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

【0022】経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレンジリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80(商品名)等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤(例えば、ラクトース)、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フ

7  
ィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。なお、本発明のメイラード反応阻害化合物を化粧品や皮膚外用剤として調製するときは、本発明化合物(I)やその塩を製剤全体に対し0.05~1.0重量部含有するように配合する。化粧品や皮膚外用剤は一般的な化粧品基剤や外用基剤を用いて常法により調製することができる。また、本発明のメイラード反応阻害化合物は常法により飲食物、嗜好物、機能性食品などとして調製することもできる。

## 【0023】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

## 実施例1

ビバロイルアセトニトリル1.26gとアミノグアニジン塩酸塩1.37gのメタノール15mlと酢酸1.5mlの溶液を5時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム:メタノール=5:1)で精製した後、エタノール-エーテルより再結晶して、5-アミノ-3-(1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-1カルボキサミジン塩酸塩0.74gを得た。

## 【0024】理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.22(9H, s), 5.59(1H, s), 8.79(4H, br)

実施例1と同様にして以下の実施例2乃至18の化合物を得た。

## 【0025】実施例2

5-アミノ-3-(2-フェニルエテニル)-1H-ピラゾール-1カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物:シンナモイルアセトニトリル

## 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 5.99(1H, s), 6.87-7.68(7H, m), 9.01(4H, br)

## 【0026】実施例3

5-アミノ-3-(2-チエニル)-1H-ピラゾール-1カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物:2-チエノイルアセトニトリル

## 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 5.98(1H, s), 7.09-7.19(1H, m), 7.54-7.66(2H, m), 8.95(4H, br)

## 【0027】実施例4

5-アミノ-3-(2-フリル)-1H-ピラゾール-1カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物:2-フロイルアセトニトリル

## 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 5.92(1H, s), 6.60-6.65(1H, m), 6.94-6.98(1H, m), 7.81(1H, d, J=1Hz), 9.21(4H, br)

## 【0028】実施例5

5-アミノ-3-(2-メチル-3-フリル)-1H-ピラゾール-1カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物:(2-メチル-3-フロイル)アセトニトリル

## 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 2.52(3H, s), 5.85(1H, s),

20 6.75(1H, d, J=2Hz), 7.57(1H, d, J=2Hz), 9.02(4H, br)

## 【0029】実施例6

5-アミノ-3-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物:(4-メチルベンゾイル)アセトニトリル

## 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 2.35(3H, s), 6.07(1H, s),

30 7.27(2H, d, J=8Hz), 7.77(2H, d, J=8Hz), 8.88(4H, br)

## 【0030】実施例7

5-アミノ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-1カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物:(3-トリフルオロメチルベンゾイル)アセトニトリル

## 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

40  $\delta$ : 6.23(1H, s), 7.61-7.77(2H, m), 8.13-8.26(2H, m), 9.17(4H, br)

## 【0031】実施例8

5-アミノ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-1カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物:(4-トリフルオロメチルベンゾイル)アセトニトリル

## 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

9

$\delta$  : 6. 18 (2H, s), 6. 44 (2H, br),  
7. 83 (2H, d, J = 8. 5 Hz), 8. 10 (2H, d, J = 8. 5 Hz), 9. 29 (4H, br s)

## 【0032】実施例9

5-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物：(4-メトキシベンゾイル)アセトニトリル

## 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 3. 80 (3H, s), 6. 04 (1H, s),  
7. 01 (2H, d, J = 9 Hz), 7. 81 (2H,  
d, J = 9 Hz), 9. 02 (4H, br)

## 【0033】実施例10

5-アミノ-3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物：(4-トリフルオロメトキシベンゾイル)アセトニトリル

## 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 6. 13 (1H, s), 6. 43 (2H, br  
s), 7. 46 (2H, d, J = 8 Hz), 8. 01  
(2H, d, J = 8 Hz), 9. 27 (4H, br)

## 【0034】実施例11

5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物：(4-フルオロベンゾイル)アセトニトリル

## 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 6. 09 (1H, s), 7. 20-7. 40 (2H, m), 7. 85-8. 02 (2H, m), 9. 05  
(4H, br)

## 【0035】実施例12

5-アミノ-3-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物：(3-クロロベンゾイル)アセトニトリル

## 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 6. 16 (1H, s), 6. 42 (2H, br),  
7. 49-7. 52 (2H, m), 7. 82-7. 84  
(1H, m), 7. 99 (1H, s), 9. 25 (4H, br)

## 【0036】実施例13

5-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩

10

原料化合物：(4-クロロベンゾイル)アセトニトリル  
理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 6. 11 (1H, s), 7. 53 (2H, d, J =  
8. 5 Hz), 7. 91 (2H, d, J = 8. 5 Hz),  
9. 21 (4H, br)

## 【0037】実施例14

5-アミノ-3-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物：(4-ニトロベンゾイル)アセトニトリル  
理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 6. 22 (1H, s), 8. 15 (2H, d, J =  
8. 5 Hz), 8. 32 (2H, d, J = 8. 5 Hz),  
9. 31 (4H, br)

## 【0038】実施例15

5-アミノ-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物：(3, 4-ジメトキシベンゾイル)アセトニトリル

## 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 3. 80 (3H, s), 3. 83 (3H, s),  
6. 08 (1H, s), 7. 02 (1H, d, J = 8 Hz),  
7. 39 (1H, d, J = 8 Hz), 7. 48  
(1H, s), 9. 07 (4H, br)

## 【0039】実施例16

5-アミノ-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物：(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アセトニトリル

## 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 3. 68 (3H, s), 3. 83 (6H, s),  
6. 31 (1H, s), 7. 22 (2H, s), 7. 98  
(4H, br)

## 【0040】実施例17

5-アミノ-3-(3-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物：(3-メチルベンゾイル)アセトニトリル  
理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 2. 37 (3H, s), 6. 08 (1H, s),  
7. 24 (1H, d, J = 7. 3 Hz), 7. 33-  
7. 36 (1H, m), 7. 66 (1H, d, J = 7.

11

8 Hz), 7.71 (1 H, s), 9.18 (4 H, b r)

## 【0041】実施例18

5-アミノ-3-プロビル-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩原料化合物：ブタノイルアセトニトリル

## 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$ : 0.91 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 1.54 - 1.63 (2 H, m), 2.43 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 5.54 (1 H, s), 6.15 (2 H, b r s), 8.98 (4 H, b r s)

## 【0042】実施例19

5-アミノ-3-(2-フェニルエテニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩 0.6 g のメタノール 40 ml の溶液に 10% バラジウム-炭素 0.1 g を加え、常圧水素雰囲気下、室温下、30 分間攪拌した。反応液を濾過し不溶物を除去した後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣をエタノール-エーテルより再結晶して、5-アミノ-3-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩 0.38 g を得た。

## 理化学的性状

10

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$ : 2.64 - 3.04 (4 H, m), 5.55 (1 H, s), 7.09 - 7.39 (5 H, m), 8.88 (4 H, b r),

## 【0043】実施例20

5-アミノ-3-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩 0.24 g のメタノール 40 ml の溶液に触媒量の 10% バラジウム-炭素を加え、常圧水素雰囲気下、室温下、30 分間攪拌した。反応液を濾過して不溶物を除去した後、4 N 塩酸ジオキサン溶液 0.5 ml を加えた。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をエタノール-エーテルより再結晶して、5-アミノ-3-(4-アミノフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン 2 塩酸塩 0.16 g を得た。

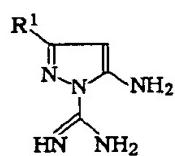
## 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

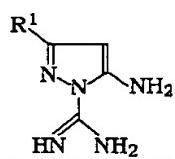
20  $\delta$ : 6.06 (1 H, s), 7.22 (2 H, J = 8.5 Hz), 7.85 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 9.14 (4 H, b r)

## 【0044】

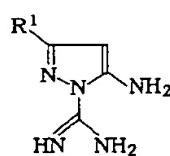
【表1】



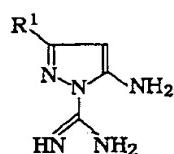
実施例番号	R <sup>1</sup>	塩	理化学的性状
1	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	HCl	mp. 197~201 °C Anal. (C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> N <sub>5</sub> Cl · 0.1H <sub>2</sub> Oとして) C      H      N      Cl 理論値(%) 43.78 7.44 31.91 16.15 実験値(%) 43.71 7.38 32.08 16.31 Mass (m/z) : 181 (M - HCl) <sup>+</sup>
2		HCl	mp. 209~210 °C Anal. (C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>5</sub> Clとして) C      H      N      Cl 理論値(%) 54.65 5.35 26.56 13.44 実験値(%) 54.56 5.32 26.50 13.24 Mass (m/z) : 227 (M - HCl) <sup>+</sup>
3		HCl	mp. 179~182 °C Anal. (C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>5</sub> OClS · 0.4H <sub>2</sub> Oとして) C      H      N      Cl 理論値(%) 38.29 4.34 27.91 14.13 実験値(%) 38.60 4.12 27.65 14.24 Mass (m/z) : 207 (M - HCl) <sup>+</sup>
4		HCl	mp. 187~190 °C Anal. (C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>5</sub> Clとして) C      H      N      Cl 理論値(%) 42.21 4.43 30.76 15.57 実験値(%) 41.81 4.39 30.75 15.38 Mass (m/z) : 191 (M - HCl) <sup>+</sup>
5		HCl	mp. 178~181 °C Anal. (C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>5</sub> OCl · 0.1H <sub>2</sub> Oとして) C      H      N      Cl 理論値(%) 44.40 5.05 28.76 14.56 実験値(%) 44.44 5.01 28.51 14.26 Mass (m/z) : 205 (M - HCl) <sup>+</sup>



実施例番号	R <sup>1</sup>	塩	理化学的性状
6	H <sub>3</sub> C—	HCl	mp. 178~181 °C Anal. (C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>5</sub> Cl · 0.2H <sub>2</sub> Oとして) C H N Cl 理論値(%) 51.75 5.68 27.43 13.89 実験値(%) 51.92 5.67 27.03 13.97 Mass (m/z) : 215 (M - HCl) <sup>+</sup>
7	F <sub>3</sub> C—	HCl	mp. 209~212 °C Anal. (C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> F <sub>3</sub> Clとして) C H N Cl F 理論値(%) 43.22 3.63 22.91 11.60 18.64 実験値(%) 43.02 3.61 22.98 11.70 18.42 Mass (m/z) : 269 (M - HCl) <sup>+</sup>
8	F <sub>3</sub> C—	HCl	mp. 189~192 °C Anal. (C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> F <sub>3</sub> Clとして) C H N Cl F 理論値(%) 43.22 3.63 22.91 11.60 18.64 実験値(%) 42.91 3.62 23.01 11.53 18.47 Mass (m/z) : 269 (M - HCl) <sup>+</sup>
9	H <sub>3</sub> CO—	HCl	mp. 184~187 °C Anal. (C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>5</sub> OC <sub>1</sub> として) C H N Cl 理論値(%) 49.35 5.27 26.16 13.24 実験値(%) 49.16 5.35 25.97 13.23 Mass (m/z) : 231 (M - HCl) <sup>+</sup>
10	F <sub>3</sub> CO—	HCl	mp. 182~185 °C Anal. (C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> ClF <sub>3</sub> O · 0.4H <sub>2</sub> Oとして) C H N Cl 理論値(%) 40.17 3.62 21.29 10.78 実験値(%) 40.36 3.61 21.00 10.62 Mass (m/z) : 285 (M - HCl) <sup>+</sup>



実施例番号	R¹	塩	理化学的性状
11		HCl	<p>mp. 194~198 °C            Anal. (<math>C_{10}H_{11}N_5ClF \cdot 0.2H_2O</math> として)            C H N Cl F            理論値(%) 46.32 4.43 27.01 13.67 7.33            実験値(%) 46.11 4.31 27.09 13.55 7.25            Mass (m/z) : 219 (M - HCl)<sup>+</sup></p>
12		HCl	<p>mp. 192~194 °C            Anal. (<math>C_{10}H_{11}N_5Cl_2 \cdot 0.2C_2H_6O</math> として)            C H N            理論値(%) 44.40 4.37 24.89            実験値(%) 44.07 4.36 24.55            Mass (m/z) : 235 (M - HCl)<sup>+</sup></p>
13		HCl	<p>mp. 192~195 °C            Mass (m/z) : 235 (M - HCl)<sup>+</sup></p>
14		HCl	<p>mp. 205~207 °C            Anal. (<math>C_{10}H_{11}N_6O_2Cl</math> として)            C H N Cl            理論値(%) 42.49 3.92 29.73 12.54            実験値(%) 42.26 3.81 29.84 12.50            Mass (m/z) : 246 (M - HCl)<sup>+</sup></p>
15		HCl	<p>mp. 208~210 °C            Anal. (<math>C_{12}H_{16}N_5O_2Cl</math> として)            C H N Cl            理論値(%) 48.41 5.42 23.52 11.91            実験値(%) 48.34 5.46 23.45 11.86            Mass (m/z) : 261 (M - HCl)<sup>+</sup></p>



実施例番号	R <sup>1</sup>	塩	理化学的性状
16		HCl	mp. 199~202 °C Mass (m/z) : 281 (M - HCl) <sup>+</sup>
17		HCl	mp. 192~194 °C Anal. (C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>5</sub> Cl · 0.3C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> Oとして) C H N Cl 理論値(%) 52.47 6.00 26.37 13.35 実験値(%) 51.99 5.95 26.29 13.07 Mass (m/z) : 215 (M - HCl) <sup>+</sup>
18	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	HCl	mp. 166~167 °C Mass (m/z) : 167 (M - HCl) <sup>+</sup>
19		HCl	mp. 187~189 °C Anal. (C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>5</sub> Cl · 0.2H <sub>2</sub> Oとして) C H N Cl 理論値(%) 53.51 6.14 26.00 13.16 実験値(%) 53.36 6.07 25.95 13.43 Mass (m/z) : 229 (M - HCl) <sup>+</sup>
20		2HCl	mp. 219~222 °C Anal. (C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> · 0.2H <sub>2</sub> Oとして) C H N Cl 理論値(%) 41.03 4.96 28.71 24.22 実験値(%) 41.10 4.91 28.64 24.42 Mass (m/z) : 217 (M - 2HCl) <sup>+</sup>

フロントページの続き

(72)発明者 高須 俊行  
茨城県つくば市二の宮2-5-9 ルーミ  
一筑波229号

(72)発明者 梅田 雅子  
茨城県つくば市二の宮1-14-2 ボヌ  
ールつくば308号

(72)発明者 平崎 詠子  
茨城県つくば市二の宮1-14-2 ボヌ  
ールつくば311号